Beiträge

zur Kenntniss der physiologischen Wirkung

des

Piperins und seiner Componenten.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medicinischen Facultät

der Königlichen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Ferdinand Goldschmidt

aus Mannheim.

WÜRZBURG.

Köhl & Hecker'sche Buchdruckerei.

1884.

Referent:

Herr Professor Dr. A. Kunkel.

Seinen

Theuren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

Unter den zahlreichen Errungenschaften, welche die medicinische Wissenschaft in den letzten Decennien gemacht hat, darf nicht als die geringste der Aufschwung und die Erhebung der Arzneimittellehre und der experimentellen Pharmakologie zu einer selbstständigen, allen übrigen Disciplinen der Medicin gleichberechtigten und ebenbürtigen Wissenschaft angesehen werden. Freilich werden in unsern Tagen die Fortschritte, die man auf dem Gebiete der Chirurgie, Gynäkologie und Hygiene erzielt hat, höher angeschlagen als die der inneren Heilkunde, und doch ist die Arbeit und das Streben der letzteren nicht minder reich an segensreichem Erfolge. Vergleiche man nur die Heilerfolge unserer Zeit auf dem Gebiete der typhösen, exanthematischen und Infektionskrankheiten mit denen früherer Jahrzehnte, vergleiche man nur die Statistiken in grossen Hospitälern der Neuzeit mit solchen zu Anfang unsres Jahrhunderts und man wird einsehen, dass der Fortschritt auf diesem Gebiete ein kolossaler ist, so viele Aufgaben auch noch ihrer Lösung entgegensehen.

Einen nicht unbedeutenden Einfluss auf diese Fortschritte der internen Medicin hatte die experimentelle Pharmakologie. Sie hat es verstanden, sich viele Methoden der physiologischen Untersuchung dienstbar zu machen, sie hat durch Versuche an Thieren das zu ergänzen versucht, was für die Beobachtung am Krankenbette nicht zugängig ist. Mit Recht sagt deshalb

Fréréichs: „Das Experiment, durch welches es ermöglicht wird, die Bedingungen des pathologischen Geschehens zu isoliren und dasselbe in allen seinen Stadien zu verfolgen, welches uns gestattet, die Natur zu fragen, wo die Beobachtung am Krankenbette angewiesen ist, sie zu hören, ist zweifellos von grundlegender Bedeutung für die Entwicklung der medicinischen Wissenschaft."

Während in früheren Zeiten die Arzneimittel angewandt wurden, ohne dass man sich Rechenschaft geben konnte, warum dieselben in dem vorliegenden Falle gerade so und nicht anders wirkten, geht die experimentelle Pharmakologie der Frage nach, wie und aus welchen Gründen die Lebensfunktionen durch die chemisch wirksamen Agenzien verändert werden und sie hat in dieser Hinsicht schon manches Dunkle aufgeklärt. Sie hat fernerhin das Bestreben, die Zahl der früher angewandten Mittel möglichst zu reduciren, sie hat viele vollständig der Vergessenheit preisgegeben, andere dagegen, die vergessen waren, wieder hervorgesucht und in Bezug auf ihre pharmaceutische Verwerthbarkeit geprüft; sie hat ganz neue Stoffe gefunden und solchen in der Medicin Eingang verschafft, kurz, sie ist in jeder Beziehung thätig gewesen.

Zu den Körpern, die periodisch eine Rolle unter den Arzneimitteln in der praktischen Medicin spielten, gehört auch das Piperin, das Alkaloid des Pfeffers. Während dieser schon seit langer Zeit als Volksmittel bekannt war und Anwendung fand bei hartnäckigen, selbst dem Chinin nicht weichenden Fieberzuständen, wurde das Piperin erst zu Anfang dieses Jahrhunderts Gegenstand chemischer Untersuchungen und ist es bis auf den heutigen Tag geblieben. Aber in dem Masse, in dem das Interesse der Chemiker für diesen Körper stieg, sank das der Mediciner und so kommt es, dass, während die Chemiker noch heute sich mit seiner Con-

stitution und seinen Eigenschaften beschäftigen, die Mediciner das Piperin vergessen haben und nur noch hie und da ein vereinzelter Versuch auftaucht, dasselbe wieder den Arzneimitteln einzureihen.

Den Schleier zu lüften, der über der Kenntniss sowohl des Piperins durch die widersprechenden Resultate, zu denen die Forscher über seine Wirksamkeit gelangt sind, als auch seiner Derivate, des Piperidins und der Piperinsäure, liegt, habe ich es nun auf Anregung des Herrn Professor Dr. Kunkel unternommen, mich etwas genauer mit den Körpern der Piperinreihe nach chemischer und pharmaceutischer Hinsicht zu beschäftigen und die wesentlichsten Ergebnisse einer semestralen Thätigkeit im pharmakologischen Institut zu Würzburg in dieser Arbeit niederzulegen.

Möge es auch mir, nach alter schöner Sitte, gestattet sein, sogleich zu Anfang der angenehmen Pflicht Genüge zu leisten und meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Kunkel, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen für die Liebenswürdigkeit, mit der er mir bereitwilligst einen Platz in seinem Laboratorium zur Verfügung stellte und mit der er mir bei meinen Experimenten durch Rath und That jederzeit aufklärend und helfend zur Seite stand.

Im Folgenden gedenke ich nun zuerst das Piperin und danach zwei seiner Derivate, wenn ich sie so bezeichnen darf, nämlich das Piperidin und die Piperinsäure nach chemischer und pharmakologischer Hinsicht zu behandeln.

Zu derselben Zeit, in der die Entdeckung einer Reihe von Pflanzenalkaloiden eine grosse Umwälzung in der Medicin hervorrief, wurde auch das Piperin entdeckt. Es war der bekannte Physiker, Chemiker und Apotheker Oersted, den die Analyse des Pfeffers

zur Auffindung des Piperins geführt, und seine Arbeit darüber, die er im Schweigger'schen Journal für Chemie und Physik im Jahre 1820 veröffentlichte, wurde zum Ausgangspunkt einer Reihe von Arbeiten anderer Chemiker. Wie über jeden neu auftauchenden Körper, so fielen sie auch über das Piperin her und beschäftigten sich lange Jahre fast ausschliesslich mit der Feststellung der Constitutionsformel und der Prüfung der chemischen Eigenschaften desselben. Es würde zu weit führen, wollte ich alles das der Reihe nach hier aufzählen, was bekannte Chemiker mit Namen von gutem Klange, wie Liebig, Regnault, Gerhardt, Pelletier u. a. in Bezug auf die Constitution, Analyse und Zersetzung des Piperins gefunden, ich bringe hier nur kurz die Resultate, die man im Laufe der Jahre als richtig befunden hat und die für diese Arbeit von Interesse sind.

Was das Vorkommen des Piperins anbelangt, so findet es sich verunreinigt durch ein scharfes Harz und ätherisches Oel neben Chavicin zumeist:

a) im schwarzen Pfeffer, d. h. den unreifen getrockneten Früchten,

b) im weissen Pfeffer, d. h. den Samen der reifen Beeren des sowohl wild wachsenden als auch cultivirten Piper nigrum,

c) im langen Pfeffer, den Fruchtkolben des Chavica officinarum und

d) im westafrikanischen schwarzen Pfeffer, den Früchten von Cubeba Clusii.

Es existiren noch eine Reihe von Pflanzen, in denen das Piperin gefunden sein soll, doch beruhen diese Angaben auf ungenügender Beobachtung, bedürfen jedenfalls genauerer Forschungen, weshalb ich sie hier übergehe.

Eine grosse Anzahl von Methoden hat sich seit der Entdeckung des Piperins zu seiner Darstellung angesammelt und es ist die Literatur über dieses Thema allein schon so erheblich angewachsen, dass es zweckmässig erscheint, hier der Methoden nur kurz zu gedenken, die wirklich Interesse und Bedeutung haben und die wir zum Theil auch selbst geprüft haben, um dann auf die Art und Weise überzugehen, wie ich nach Anleitung von Herrn Prof. Kunkel im Laboratorium das Piperin in grösseren Quantitäten gewonnen habe.

Oersted, der das Piperin zuerst aus schwarzem Pfeffer gewonnen hat, beschreibt seine Darstellung in dem weiter oben bereits erwähnten Journal folgendermassen: „Man erhält das Piperin, indem man mittelst Alkohol das Harzige und Oelige des Pfeffers auszieht; in dieser so gebildeten Lösung ist auch das Piperin enthalten. Man setzt Salzsäure dazu, wodurch ein Piperinsalz gebildet wird, welches in Wasser auflöslich ist. Man fället nun das Harz durch Wasser, destillirt den Weingeist von der wässerigen Auflösung ab und scheidet endlich das Piperin durch Kali.“

Diese Methode kann entweder nur eine sehr minime Ausbeute oder ein ganz anderes Präparat ergeben haben, da ja das Piperin in Salzsäure vollständig unlöslich ist, im Gegentheile sich mit derselben zusammengebracht ausgiebig zersetzt. Vielleicht entstand dabei ein salzsaures Salz des Piperidins. Es wurde deshalb diese Methode von andern Chemikern vielfach verbessert und modificirt.

So ist eine solche von Wittstein (Darstellung und Prüfung chem. und pharm. Präparate) angegeben worden, die der Hauptsache nach folgende ist:

Man erschöpft grobes Pulver von schwarzem Pfeffer mit kaltem Wasser, digerirt wiederholt mit 80proc. Weingeist, concentrirt alsdann die weingeistigen Auszüge durch Destillation und Eindampfen zur Dicke

eines Extraktes, wäscht dieses nach mehrtägigem Stehen mit kaltem Wasser aus, digerirt das Ungelöste unter Zusatz von $^1/_{12}$ des angewandten Pfeffers an Kalkhydrat 24 Stunden mit Weingeist, verdampft das Filtrat zur Krystallisation und reinigt die erhaltenen Krystalle durch Zerreiben und Waschen mit Aether und nochmaliges Umkrystallisiren aus Weingeist unter Hilfe von Thierkohle.

Auch die badische Pharmakopoe vom Jahre 1841 schreibt eine ähnliche, hier nicht näher auszuführende Darstellungsweise des Piperins vor. Dagegen möchte ich einer Methode Erwähnung thun, die ziemlich einfach und zweckentsprechend ist, wie sie von Cazeneuve und Caillol angegeben wurde:

Der Pfeffer wird gepulvert, mit dem doppelten Gewichte gelöschten Kalkes und der hinreichenden Menge Wassers zu einem dünnen Brei angerührt, diese Masse kurze Zeit zum Kochen erhitzt und auf dem Wasserbade eingetrocknet. Dies wird mit Aether extrahirt, der Auszug zuerst theilweise durch Destillation von Aether befreit, dann freiwillig verdunstet. Die ausgeschiedenen Krystalle werden aus heissem Wasser umkrystallisirt.

Von Interesse dürfte es auch sein, als Abschluss der kurzen Skizze über die zahlreichen früher gebräuchlichen Darstellungsweisen des Piperins noch eine Methode anzuführen, die von Winkler für seine Gewinnung aus langem Pfeffer empfohlen wurde:

Dieser destillirt von der weingeistigen Tinktur des langen Pfeffers den Weingeist ab, löst den Rückstand in der erforderlichen Menge heissen Weingeist, fällt die Lösung durch Bleiessig, fügt zu dem Filtrate in der Wärme nur so viel Schwefelsäure, als zur Fällung des Bleioxydes nöthig ist, filtrirt warm, destillirt vom Filter den Weingeist ab, zieht den Rückstand

mit Wasser aus und löst das hierin Ungelöste in heissem Weingeiste, wo beim Erkalten Piperin anschiesst.[1])

Indem ich nunmehr zu der Art und Weise, wie ich im Laboratorium unter Anleitung von Professor Kunkel das Piperin in grösseren Quantitäten dargestellt habe, übergehe, sei es mir zuvor gestattet, die Gesichtspunkte anzudeuten, die uns bei der Gewinnung desselben geleitet haben:

a) Die Ausbeute des Pfeffers muss eine möglichst ergiebige sein; dies erzielt man durch zweckmässige Extraktion.

b) Das gewonnene Präparat muss rein sein von den Geschmack verderbenden ätherischen Oelen und Harzen; man ermöglicht dies durch Behandlung mit Alkalien.

Diesen beiden Gesichtspunkten entsprechen auch zwei Hauptakte, in die die Darstellung des Piperins zerfällt, nämlich: Extraktion des Pfeffers mit Aether, Behandlung des Piperin mit Alkalien und diesen schliesst sich zum Schlusse noch die einfache Umkrystallisation aus Alkohol an. Was den ersten Akt anbelangt, so besteht dieser also, wie schon angedeutet, in der Extraktion des gestossenen weissen Pfeffers mit Aether. Von den zahlreichen Apparaten, die man zur Extraktion mit Aether ersonnen hat, habe ich Umgang genommen, vielmehr einen in meinem Falle vorzüglich verwerthbaren, von Prof. Kunkel construirten Aetherextraktionsapparat benutzt, den mein verehrter Lehrer an dieser Stelle zu veröffentlichen mir gütigst gestattete. Dieser

[1]) Hager beschreibt in seiner „Pharmaceutischen Praxis“ Bd. II pag. 705 eine Methode, die eine Combination mehrerer der seither beschriebenen ist, sich aber doch durch Einfachheit und Zweckmässigkeit vor denselben auszeichnet.

Apparat besteht aus einem grossen Blechcylinder A, der ca. 50 cm hoch ist und einen Durchmesser von etwa 12 cm hat. In diesen grossen Cylinder ist in das obere Drittheil ein kleiner Blechcylinder B kolbendicht eingefügt und durch einen überstehenden Rand festgehalten. Derselbe hat etwa 10 cm Höhe, so dass nach dessen Einsetzung in den grossen Cylinder ein Hohlraum von etwa 40 cm Höhe frei bleibt. An den Boden dieses zweiten Cylinders B sind Häckchen angelöthet, die an kurzen Kettchen einen dritten Hohlcylinder C tragen, der die zu extrahirende Substanz aufnimmt. Dieser Cylinder hat etwa 15 cm Höhe und ist durch einen siebartig durchbohrten Boden geschlossen. Ist die Substanz gepulvert, so muss selbstverständlich der vielfach durchbohrte Boden mit einem Filtrirpapier bedeckt werden.

Der Blechcylinder B ist der Kühler; er ist oben und unten luftdicht geschlossen und trägt drei Durchbohrungen (Blechröhrchen), von denen die eine, nämlich die mittlere, die beiden Deckel durchsetzt und in das Innere des Extraktionsapparates führt. Dies ist gleichsam das Sicherheitsventil; das obere Ende dieses Röhrchens steht mit einem Liebig'schen Rückflusskühler in Verbindung. – Die beiden andern Röhrchen führen in den Binnenraum des Kühlcylinders: Das längere, fast bis auf den unteren Boden desselben reichende Rohr steht mit der Wasserleitung in Verbindung und führt fortwährend kaltes Wasser zu, während das zweite dicht unter dem oberen Deckel ausmündet und das warm gewordene Wasser abführt, in dem Masse, als wieder frisches zufliesst. Auf diese Weise circulirt beständig kaltes Wasser in dem Kühler. Dieser in der geschilderten Weise construirte Extraktionsapparat wird folgendermassen in Thätigkeit versetzt:

Der grosse Cylinder A wird mit einer etwa 4—5 cm hohen Aetherschichte — also mit etwa 150—200 Ccm — angefüllt und in ein grosses Wasserbad gesetzt, das auf einer constanten Temperatur von ca. 60° erhalten wird. Das Blechgefäss B wird mit gestossenem weissen Pfeffer angefüllt und alsdann der Kühlapparat in Thätigkeit versetzt. Dieser Kühlcylinder trägt nun noch an seinem untern Boden eine grosse Zahl nach unten vorspringender Buckel, von denen die Tropfen des condensirten Aethers auf den Pfeffer herunterfallen. Auf diese Weise kommt der Aether in die innigste Berührung mit dem Pfeffer. Beständig steigen Aetherdämpfe in die Höhe, werden an dem Kühler verdichtet, fallen tropfenförmig auf den Pfeffer und reissen beim Passiren desselben die extrahirbaren Substanzen mit sich, darunter in erster Linie das Piperin.

Glaubt man, dass sämmtliches Piperin auf solche Weise extrahirt sei, was für $^1/_2$ Kilo Pfeffer nach 4—6 Stunden der Fall ist, so hört man mit der Extraktion auf, lässt den Apparat erkalten, nimmt den Kühler mit dem angehängten Pfefferbehälter hinweg und findet alsdann auf dem Boden des Gefässes eine ansehnliche Menge einer schmutzig gelbbraunen, krystallinischen Masse, der Hauptsache nach Piperin.

Dieses erste Product der Pfefferextraktion wird auf das sorgfältigste gesammelt, an der freien Luft stehen gelassen, um den anhaftenden Aether zum Verdunsten zu bringen und das so erhaltene noch stark verunreinigte Präparat zur Weiterbehandlung vorbereitet.

Diese, der zweite Akt der Darstellung, beruht in der Behandlung des Piperins mit Alkalien.

Zu diesem Behufe wird es fein zerrieben oder gestossen, mit dem doppelten Gewichte von Kalkhydrat gemischt und so viel Wasser zugesetzt, bis ein dünner

Brei entsteht. Diese Masse wird in einer reinen Porzellanschale auf ein Wasserbad gebracht, zum Kochen erhitzt, so lange, bis unter beständigem Umrühren durch das Verdunsten des Wassers eine trockene, bröcklige Masse zurückbleibt.

Dieses Gemenge von Aetzkalk und Piperin wird nunmehr der Extraktion mit Aether in dem oben genauer geschilderten Apparate unterzogen und das Resultat derselben ist ein bereits ungleich reineres Piperin. Worauf diese Reinigung des Piperins beruht, ist schwer zu sagen; vielleicht beruht dieselbe darauf, dass eine Verbindung des Calcium mit den dem Piperin anhaftenden Oelen und Harzen sich bildet, welche in Aether unlöslich ist. Es zeigt sich nämlich nach Abdestillation und Verdunsten des Aethers als eine schöne krystallinische Masse von schwefelgelber Farbe, die nicht mehr in dem unangenehmen Grade nach Pfeffer schmeckt, als das zuerst gewonnene Piperin. Nochmals wird dieses Präparat in der Reibschale zu einem feinem Pulver verrieben und mit einer 10 proc. Kalilauge auf dem Wasserbade gekocht, wodurch wieder ein grosser Theil der dem Piperin anhaftenden scharfen Stoffe unschädlich gemacht werden. Hat das Piperin eine Zeit lang mit der Kalilösung gekocht, so lässt man es erkalten, scheidet die überstehende, gelb gefärbte Flüssigkeit durch Filtriren von dem Piperinpulver und wäscht so lange letzteres mit heissem Wasser aus, bis die das Filtrum passirende Flüssigkeit rothes Lakmuspapier nicht mehr bläut, d. h. keine alkalische Reaktion mehr gibt.

Die auf dem Filter zurückgebliebene Masse von weissem Aussehen wird im Exsiccator getrocknet und alsdann in absolutem Alkohol gelöst, aus dem sich beim Erkalten zahlreiche, schöne, fast farblose Krystalle ausscheiden. Diese werden um so schöner und regel-

mässiger, je langsamer das Erkalten der alkoholischen Lösung vor sich geht, und ich empfehle deshalb, diese auf dem heissen Wasserbade stehen zu lassen und mit dem langsamen Erkalten des Wassers auch die Lösung allmählich abzukühlen. Zweckmässig stülpt man über das Ganze noch einen grossen Trichter, der auch das zu schnelle Erkalten der alkoholischen Lösung und damit ein zu rasches Auskrystallisiren des Piperins hintanhält. Hat sich auf diese Weise langsam der grösste Theil desselben in schönen Krystallen ausgeschieden, so entfernt man vorsichtig die Mutterlauge und lässt auch aus dieser noch in Lösung befindliches Piperin sich auskrystallisiren, indem, wie wir alsbald hören werden, unser Körper auch in der Kälte etwas in Alkohol löslich ist. Erwähnung verdient noch, dass es vortheilhaft ist, die Umkrystallisation des Piperins aus Alkohol mit Hilfe von pulverisirter Thierkohle vorzunehmen, indem man am besten diese mit dem Alkohol kocht und das Ganze heiss filtrirt; die Thierkohle bleibt auf dem Filtrum zurück und aus der alkoholischen Lösung krystallisirt ein fast farbloses und geschmackloses Präparat.

Mag diese Darstellungsweise auch den Anschein haben, sehr complicirt und umständlich zu sein, so gewährt sie doch die Garantie, dass zuletzt ein schönes, allen Ansprüchen genügendes, zu Experimenten und zur Verordnung am Krankenbette durchaus geeignetes Piperin gewonnen wird, ein Körper, der die Eigenschaften, wie sie von älteren Autoren schon beschrieben sind, in vollem Masse besitzt.

Was die chemischen Eigenschaften unseres Körpers betrifft, so will ich mich hier sehr kurz fassen und mich auf die Aufzählung der wichtigsten beschränken. Im Uebrigen verweise ich auf die Specialarbeiten über das Piperin, sowie die betreffenden Stellen der Sammel-

werke, z. B. Gmelin-Kraut, Organische Chemie Band VII. 1. und das grosse Werk von Husemann-Hilger über die Pflanzenstoffe. Die Prüfung der Eigenschaften des Piperins ergibt uns, dass dasselbe in fast farblosen, glasglänzenden, vierseitigen Prismen krystallisirt, die, wie Schabus annahm, dem monoklinischen System angehören. Es erweist sich weiterhin in reinem Zustande fast geschmacklos, während es unrein unangenehm scharf nach Pfeffer schmeckt. Es reagirt nicht alkalisch. Auf 100° erhitzt schmilzt es zu einem klaren, gelben Oel, das beim Erkalten wieder harzartig erstarrt; noch weiter erhitzt zersetzt sich das Piperin. Was seine Löslichkeitsverhältnisse anbelangt, so ist es in Wasser fast ganz unlöslich, selbst bei hoher Temperatur löst es sich nur spurenweise, ein Umstand, der für Thierexperimente höchst unangenehm ist, wie wir dies selbst bald empfinden mussten. Dagegen löst es sich leicht in Alkohol, insoferne als es von heissem Alkohol nur das gleiche Gewicht, von kaltem dagegen 30 Theile zu seiner Lösung bedarf. Auch in Aether löst es sich relativ leicht. Es wird ausserdem noch gelöst von flüchtigen Oelen, z. B. von Benzol, Chloroform, Kreosot u. a., während es von Säuren, sowohl von organischen wie von Mineralsäuren, kaum gelöst wird. Beim Kochen mit Säuren zersetzt es sich.

Bezüglich der chemischen Constitution des Piperins, einer Frage, die von den Chemikern noch bis auf den heutigen Tag vielfach ventilirt wird, werden wir später gelegentlich der Besprechung des Piperidins und der Piperinsäure Anlass nehmen, darauf zurückzukommen.

An dieser Stelle möchte ich nur darüber meine Ansicht abgeben, welcher Gruppe von Stoffen es nach seinem chemisch-pharmaceutischen Verhalten einzu-

reihen ist. Denn obwohl schon der Entdecker des Piperins dasselbe den Alkaloiden zurechnete und es in vielen Lehrbüchern unter diesen seine Erwähnung fand, so haben doch oftmals die Mediciner Bedenken getragen, das Piperin als Alkaloid anzuerkennen.

Wollen wir diese Frage entscheiden, so müssen wir uns in erster Linie kurz vergegenwärtigen, welche chemischen und physiologischen Eigenschaften und Eigenthümlichkeiten die Alkaloide vor andern Körpern auszeichnen und dann objectiv zu prüfen versuchen, ob das Piperin in seinem Verhalten Aehnlichkeit mit den Alkaloiden im Allgemeinen besitzt!

Man versteht unter Alkaloiden nämlich eine Anzahl stickstoffhaltiger, organischer Verbindungen, die als substituirte Ammoniake angesehen werden können und den Charakter von Basen besitzen, insoferne als die meisten mit Säuren gut krystallisirbare Salze bilden. Auch ist die grössere Anzahl der Alkaloide in Wasser unlöslich, in Alkohol, Aether und Chloroform mehr oder minder leicht löslich. Sie reagiren stark alkalisch und sind durch gewisse Reagentien im Allgemeinen nachweisbar. Ihre chemische Constitution ist durchaus unbekannt und erst der modernen Chemie ist es jetzt geglückt, wenigstens über einige Alkaloide auch nach dieser Hinsicht Licht zu verbreiten.

Von grösserem Interesse und mit mehr Erfolg gekrönt war die Untersuchung der physiologischen Wirkung der Alkaloide und es ergab sich als Wesen derselben kurz folgendes:

Für die meisten ist eine Wirkung lokal auf Haut und Schleimhäuten auszuschliessen. Sie haben nur geringe Affinität zum Blute, werden weder von diesem noch auf dem Wege zu ihm irgendwie verändert und gelangen deshalb unverändert zu den Körpertheilen, zu denen sie die grösste Affinität besitzen, nämlich zum

Nervensysteme, genauer gesagt zu den Nervenzellen oder peripheren Nervenendapparaten und zum Muskelsystem.

Besitzt nun das Piperin die oben erwähnten Eigenschaften und Eigenthümlichkeiten? Dürfen wir dasselbe auf Grund seines chemisch-pharmakologischen Verhaltens in die Gruppe der Alkaloide einreihen? Von chemischer Seite dieser Frage mit Erfolg nahe zu treten und sie zu beantworten, macht geringere Schwierigkeiten, als dies vom pharmakologischen Standpunkte aus möglich wird. Dass es so schwer fällt, einen genauen Einblick in die Wirksamkeit des Piperins im Organismus zu gewinnen, liegt wohl zum grossen Theile an seiner Unlöslichkeit in Wasser oder sonst einer wenig differenten Flüssigkeit, die es fast unmöglich macht, sein Verhalten im Thiere genau zu beobachten und uns zwingt, seine pharmakodynanischen Eigenschaften am Krankenbette zu studiren. Von dieser Seite ist nun schon von manchen Aerzten das Möglichste geschehen und es liegen einige Resultate und Erfahrungen über die Wirkung des Piperins im kranken Organismus vor, die uns erlauben, wenigstens einigermassen ein Urtheil über sein physiologisches Verhalten zu fällen.

Beginnen wir mit den chemischen Eigenschaften des Piperins, so bemerken wir, entgegen dem sonstigen Verhalten der Alkaloide, dass es keine deutliche alkalische Reaktion besitzt und keine Salze bildet. Dagegen theilt es mit den Alkaloiden die Eigenschaften in Wasser unlöslich, in Alkohol, Aether und Chloroform löslich zu sein. Ausserdem gibt das Piperin eine Reihe allgemeiner Reaktionen auf Alkaloide: Wie nämlich diese in Bezug auf Lösungsmittel ein übereinstimmendes Verhalten zeigen, so erweisen sie sich auch gegenüber gewissen Reagentien als Körper einer Gruppe, d. h. sie geben in Lösung, sowohl die Salze als auch die

Alkaloide selbst, fast sämmtlich gewisse Reaktionen, die auch das Piperin in alkoholischer Lösung gibt. Nämlich:

Phosphorwolframsäure erzeugt mit Piperin einen dicken, gelbweiss gefärbten Niederschlag.

Phosphormolybdänsäure gibt einen ähnlichen Niederschlag.

Phosphorantimonsäure erzeugt einen weissen Niederschlag.

Desgleichen gibt neutrale Platinchloridlösung eine gelbe Fällung mit Piperin.

Tanninlösung macht einen weissen, flockigen Niederschlag.

Kaliumquecksilberjodid fällt das Piperin aus seiner Lösung als weissen Körper.

Kaliumwismuthjodid erzeugt einen orangerothen Niederschlag.

Jodlösung, d. h. Lösung von Jod in Jodkalium bewirkt eine dunkle, flockige Fällung des Piperins.

So verhält sich also das Piperin gegenüber den Reagentien, die man als charakteristische für die Alkaloide angegeben hat und wir dürfen wohl, gestützt hierauf sowie die übrigen erwähnten chemischen Eigenschaften, das Piperin in eine Reihe mit den für die Medicin so wichtigen Pflanzenalkaloiden stellen.

Ist aber auch sein physiologisches und pharmakologisches Verhalten danach angethan, dem Piperin diesen Platz neben den bekannten, typisch wirksamen Alkaloiden zu behaupten, oder wird es nicht vielmehr in seiner Wirksamkeit und therapeutischen Verwerthbarkeit weit hinter jenen zurückbleiben und deshalb immer wieder, wie es auch bis jetzt geschehen ist, in den Lehrbüchern aus der Reihe der Alkaloide gestrichen werden?

Eine Entscheidung dieser Frage müssen wir leider weniger nach den Resultaten unserer eigenen Unter-

suchungen, als vielmehr aus den Angaben, wie sie in der Literatur über die antitypische Wirkung des Piperins vorliegen, zu fällen versuchen.

Richten wir darum kurze Zeit unsern Blick auf die Beobachtungen, die ältere und neuere Autoren schon bezüglich der Wirksamkeit des Piperins gemacht, vergleichen wir die widersprechenden Beobachtungen, wie sie in der Literatur vorliegen und sehen wir zu, ob überhaupt und welche antitypische Wirkung dem Piperin zukommt.

Die Anwendung des Pfeffers in der Behandlung intermittirender Fieber ist eine sehr alte; schon von Celsus und Dioscorides wird derselben Erwähnung gethan und seitdem hat sich der Glaube an seine Wirksamkeit im Volke erhalten. Es war Joseph Frank, der sich zuerst eingehender mit der Bedeutung des Pfeffers bei fieberhaften Affektionen beschäftigte, nachdem er im Oriente Malariafälle durch Pfeffer heilen sah. Er hat 170 Patienten damit behandelt und sie so schnell wie mit Chinin und ohne Rückfälle geheilt. Dasselbe Resultat erzielten dann auch andere Aerzte, z. B. ein Nürnberger Arzt, der 500 Kranke glücklich damit geheilt haben will.

Nach der Entdeckung des Piperins lag der Gedanke nahe, zu untersuchen, ob dieses nicht das wirksame Prinzip des Pfeffers sei und es wurden von italienischen Aerzten diesbezügliche Versuche angestellt. Meli war es, der das Piperin zuerst statt des Pfeffers bei intermittirenden Fiebern benutzte und er war mit den Resultaten seiner Versuche im Hospitale zu Ravenna so zufrieden, dass er sie in einer eigenen Arbeit veröffentlichte, die 1823 in Mailand erschien.

Ausserhalb Italiens scheint zuerst Blom in Utrecht ausgiebigen Gebrauch von Piperin gemacht zu haben; er will es besonders bei phlegmatischem Temperamente,

träger Verdauung und allgemeiner Schwäche sowohl Chinin als Salicin an Wirksamkeit übertreffend gefunden haben, während er es bei katarrhalischen und rheumatischen Fiebern mit intermittirendem Charakter contraindicirt erachtet; gastrische Erscheinungen sollen dadurch leicht vermehrt und Nausea und Erbrechen hervorgerufen werden.

Auch Hartle fand in Port of Spain (Trinidad) das Piperin in hartnäckigen Fällen, wo Chinin erfolglos blieb, rasch, und wenn es zusammen mit Chinin zur Nachkur gegeben wird, sicher wirksam, und von deutschen Aerzten haben es Friedländer und Greiner als ein gutes und zuverlässiges Antipyreticum empfohlen.

Anderseits fehlt es aber auch nicht an solchen Beobachtern, die von der Anwendung des Piperins weniger günstige Erfolge aufzuweisen haben, so Chiappa, Christin, Werneck, Wutzer u. a. Chiappa z. B. versuchte das Piperin in 10—12 Fällen und nur $^1/_4$ der Fälle fand wesentlich Hilfe. Nach seinen Beobachtungen folgt auf Dosen von 10—12 gran brennendes Gefühl im Magen und Rachen, nicht selten Hitze im After und ganzen Unterleibe, bei zwei jungen Leuten sogar Röthung der Augen und Anschwellung der Lider, Nase und Lippen.

A. L. Richter versuchte dasselbe nach der endermatischen Methode; er streute auf eine von der Oberhaut entblösste Stelle der Magengegend Morgens und Abends 1 gr. Piperin auf, wobei es ein heftiges Brennen und starke Röthung der wunden Stelle verursachte, ein Gefühl von Wärme in der Magengegend verbreitete, übrigens aber weiter keine allgemeinen und sekundären Erscheinungen wahrnehmen liess; es löste sich nicht ganz auf, verband sich bald mit der ausgeschwitzten Lymphe und bildete eine Kruste, unter welcher die

Eiterung fortdauerte. Von sechs Patienten wurde nur Einer geheilt, bei den Uebrigen verschlimmerte sich sogar theilweise die Krankheit.

Dies sind in kurzen Zügen die wesentlichsten Resultate, zu denen die älteren Aerzte über die Wirksamkeit des Piperins am Krankenbette gelangt sind. Wir entnehmen denselben, trotz der Widersprüche Einzelner, dass das Piperin unzweifelhaft eine antipyretische Wirkung auf den kranken Organismus ausübt. Zwar ist diese Wirkung unabhängig von dem Centralnervensysteme, wenn auch für das Piperin ebenso wie für das Chinin eine tonisirende Einwirkung auf das Nervensystem anzunehmen ist, aber diese specifische Wirkung, das Eindämmen und in Schranken halten der Wärmeproduktion im Innern des fiebernden Organismus, in Zusammenhang betrachtet mit den chemischen Eigenschaften des Piperins gewähren ihm einen bescheidenen Platz in der Reihe der Alkaloide.

Die Misserfolge, die die oben erwähnten Autoren in der Behandlung intermittirender Fieber mit Piperin erzielt haben, beruhen auf verschiedenen Ursachen. Einerseits sind sie verschuldet durch zu geringe Dosen, anderseits durch die Anwendung schlechter, mit allerlei Harzen und Oelen verunreinigter Präparate und drittens durch eine unzweckmässige Application, wie in dem Falle die endermatische Methode wohl zu nennen ist.

Denn die Versuche, die ich an mir selbst mit dem von mir dargestellten Piperin angestellt habe, ergaben bei mir eine Herabsetzung der Temperatur um einige Decigrade. Ich habe das Piperin in Dosen bis zu 1 gr. in Oblate genommen und niemals auch nur das geringste Unbehagen verspürt; weder brennendes Gefühl, noch Pfeffergeschmack, noch Digestionsbeschwerden oder Kopfschmerz traten bei mir auf und ich glaube, dass wenn der Gesunde bei Dosen von 0,5 – 1 gramm

ohne unangenehme Nebenerscheinungen eine Herabsetzung seiner Temperatur erfährt, analog ähnlichen Substanzen der fiebernde Kranke noch viel grössere Gaben ohne nachtheilige Folgen vertragen und eine beträchtliche Remission in der Fieberkurve eintreten werde. Nur bei zu geringen Gaben werden, wie ich glaube, Misserfolge in der oben geschilderten Weise zu verzeichnen sein.

Im Nachfolgenden füge ich noch kurz einige Zahlen an, die ich über die temperaturändernde Wirkung des Piperins bei Kaninchen gewonnen habe, obwohl ich mir selbst sagen muss, dass die Resultate, die wir erzielten, nicht als absolut massgebend zu erachten sind. Die Experimente wurden nämlich an gesunden Kaninchen ausgeführt, da es zu schwierig ist, solchen durch Injection von Jauche künstlich Fieber zu machen. Bei Fröschen und Mäusen haben wir gar keine Wirkung erzielt. Bei Kaninchen dagegen ergab eine genaue Messung der Temperatur eine dieselbe herabsetzende Wirkung, wie folgender Versuch uns zeigt:

Versuch an Kaninchen:

Einem 1500 gramm schweren Kaninchen wurde Mittags 2 Uhr 15 Minuten 1 gr. Piperin in gepulvertem Zustande per os gegeben. Die Temperatur im rectum gemessen betrug 39,8°. Keinerlei Erscheinungen, die das Allgemeinbefinden des Thieres irgendwie alterirten, wurden wahrgenommen. Nur die Temperaturmessungen ergaben:

um 4 Uhr 39,6°
um 4 Uhr 30 Min. 39,5°
um 5 Uhr 39,3°

also eine Herabsetzung der Körperwärme um 5 Decigrade.

Trotz dieses positiven Resultates, das wir noch öfters bestätigt fanden, möchte ich demselben doch keine zu grosse Bedeutung beimessen, da sich andere Male keine Herabsetzung, einmal sogar eine Erhöhung der Temperatur ergeben hat. Auch Controlversuche

mit dem ohne Zweifel antipyretisch wirkenden Chinin führten uns zu ähnlichen Resultaten; durch dieses fand man bei gesunden Thieren die Körperwärme ebenfalls nur wenig alterirt, sie änderte sich höchstens um einige Zehntelgrade und sie kann nicht nur fallen, sondern auch steigen. Zu diesen Ergebnissen gelangten schon Liebermeister früher, der durch 2 gr. Chinin, innerhalb 6 Stunden in getheilten Gaben gegeben, keine Veränderung, nach 2,5 gr. eine Erhöhung von 0,1° Cels. eintreten sah, ferner Jerusalimsky, der in seinen meisten Versuchen mit kleinen und grossen Gaben eine nicht bedeutende Temperaturverminderung, doch auch einige Male eine Erhöhung bis zu 0,7° C. beobachtete.

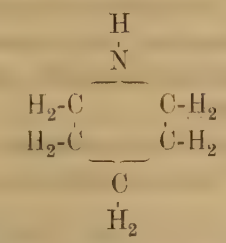
Ich möchte deshalb in diesem Falle auf das Thierexperiment kein zu grosses Gewicht legen und nur die Versuche am Krankenbette als massgebend erachten. Solche sind auch bereits im Gange, bis jetzt aber noch nicht abgeschlossen, weshalb ich nach dieser Seite eine Lücke in der Arbeit lassen muss, die aber in Bälde durch eine besondere Veröffentlichung geschlossen werden wird. Ausser der antipyretischen Wirkung kommt dem Piperin aber auch nach den Untersuchungen und Empfehlungen von Mosler[1]) und seines Schülers Soenderop, die physiologische Eigenschaft zu, die Milz zu verkleinern, ein Punkt, der besonders in Fällen von lienaler Leukämie mit erheblichem Milztumor Beachtung verdient. Soenderop hat diese Thatsache experimentell an Hunden nachgewiesen, Mosler in einigen Fällen von Leukämie das Piperin mit Erfolg angewandt. Er verordnet es folgendermassen:

[1]) Mosler: Klinische Symptome und Therapie d. medullaren Leukämie. Berl. klin. Wochenschrift 1876.

R. Piperini 5,0
Ol. Eucalypti 4,0
Chinini muriat. 2,0
Cerae albae 6,0
M. Fiant Pil. N. 100 Consp. Pulv.
Cass. cinamom. D. S. c. nom.

Wenn also nach den vorstehenden Erläuterungen für das Piperin eine antitypische Wirkung mehr als wahrscheinlich ist, so wollen wir doch mit einem definitiven Urtheil vorsichtig sein und erst noch die Resultate abwarten, zu denen die Kliniker bei ihren Versuchen am Krankenbette gelangen werden.

Verlassen wir deshalb diesen Gegenstand und wenden wir uns zu zwei Körpern, Derivaten des Piperins, die sich für die physiologische Untersuchung besser verwerthen liessen als die Muttersubstanz. Musste es doch auch von Interesse sein, da für das Piperin eine typische Wirkung mit Recht angenommen werden darf, zuzusehen, ob und welche physiologische Eigenschaften den Componenten desselben, dem Piperidin und der Piperinsäure zukommen. Es zerfällt nämlich das Piperin bei geeigneter Behandlung mit weingeistiger Kalilauge nach einer sogleich näher zu beschreibenden Methode in eine Base, das Piperidin, und eine Säure, die Piperinsäure. Erstere ist eine sog. Imidbase und besitzt die Formel



Letztere ist eine Säure, deren Constitution noch nicht genau bekannt ist, die aber die Formel

$$C_{12}\ H_{10}\ O_4$$

führt. Der Säurerest derselben substituirt in das noch vertretbare Wasserstoffatom des Piperidins gibt uns die Formel des Piperins, nämlich zusammengezogen

$$N\left\{\begin{matrix} C_5\ H_{10} \\ C_{12}\ H_9\ O_3 \end{matrix}\right. \text{ oder}$$

$$C_{17}\ H_{19}\ NO_3$$

Die Spaltung des Piperins geschieht nach der Methode von v. Babo und Keller,[1]) die später von Mielk[2]) verbessert wurde, in folgender Weise:

In einem Glaskolben, der mit einem Liebig'schen Rückflusskühler verbunden ist, werden 30 gramm Piperin, eben so viel Kalihydrat und 150 gr. absoluter Alkohol auf einem Wasserbade ca. 12—18 Stunden zum Kochen erhitzt. Nach kurzer Zeit bemerkt man wie sich aus der braun werdenden Flüssigkeit feine, glänzende Schuppen ausscheiden, die immer mehr zunehmen, so lange als noch Piperin in Lösung ist. Ist alles Piperin zersetzt, was man daran erkennen kann, dass eine herausgenommene Probe mit Wasser keinen Niederschlag mehr gibt, so hört man mit dem Erhitzen auf, lässt den Inhalt des Kolbens sich abkühlen und trennt alsdann durch Filtriren die reichlich ausgeschiedenen Krystallschuppen von der Mutterlauge. Man bemerkt beim Oeffnen des Kolbens den charakteristischen Geruch des Piperidins. Die auf dem Filtrum zurückgebliebenen Krystallblättchen werden so lange mit Alkohol ausgewaschen, bis dieser wasserklar abfliesst. Mutterlauge und Krystalle erfahren jetzt eine besondere Behandlung.

Die Mutterlauge wird wiederum in einen Kolben gegeben, der mit einem Liebig'schen Kühler jetzt so

[1]) V. Babo u. Keller, Journal f. prakt. Chemie. Jahrg. 1857.

[2]) W. H. Mielk, Beiträge zur Kenntniss der Piperinsäure. Dissertation. Göttingen 1869.

verbunden ist, dass die Destillationsprodukte nicht zurück, sondern abwärts in einen zweiten Kolben fliessen, der etwas concentrirte Salzsäure enthält. Durch Destillation der Mutterlauge erhält man eine starke, farblose Base, die nach Sättigung mit Salzsäure bis zur neutralen Reaktion und Verdampfen des Alkohols in schönen, beinahe zolllangen, äusserst feinen Nadeln, wie sie Cahours und Anderson als salzsaure Verbindung des Piperidins beschrieben, krystallisirt.

Die Krystallschuppen bestehen in dem Kalisalze der Piperinsäure; sie werden in möglichst wenig heissem Wasser gelöst, wenn nöthig mit Hilfe von Thierkohle gereinigt, bis man beim Erkalten fast reine, gelbweiss gefärbte schöne Krystalle von piperinsaurem Kali erhält. Sollte diese einfache Reinigung nicht gelingen, so empfehlen v. Babo und Keller, die vorher mit Essigsäure neutralisirte Lösung mit einigen Tropfen essigsauren Bleioxyds zu versetzen, wodurch ein schwacher, bräunlicher Niederschlag entstehe; man erhitze dann zum Kochen, filtrire und leite in die klare Flüssigkeit Schwefelwasserstoff, um dadurch Spuren von Blei, die gelöst geblieben waren, zu entfernen. Nach der Filtration erhalte man bei richtiger Concentration eine fast reine, gelblich weisse Krystallisation des Kalisalzes. In unserem Falle war dies nicht nöthig, denn nach einmaligem Umkrystallisiren aus heissem Wasser war das Präparat ziemlich rein.

Auf diese Weise werden also zwei Körper in ihren Salzen gewonnen, die sich zu physiologischen Versuchen vortrefflich verwerthen lassen, nämlich das salzsaure Piperidin und das piperinsaure Kali.

Während über die Piperinsäure bis jetzt noch gar keine Arbeit erschienen ist, und die Versuche, die wir über deren Wirkungen angestellt haben, die ersten über diesen Gegenstand sind, ist über das Piperidin

bereits im physiologischen Institute zu Berlin unter Leitung von Prof. Kronecker von Dr. Wilhelm Fliess[1]) gearbeitet und die Resultate desselben zu einer Zeit veröffentlicht worden, in der wir uns ebenfalls schon mit diesem Körper beschäftigten. Die Resultate, zu denen Fliess bei seinen Untersuchungen gelangte, stimmen im Wesentlichen mit den unsrigen überein. Da aber das reine Piperidin, das Fliess zu seinen Versuchen benutzte, eine sehr starke, ätzende Base ist, die selbst in kleinen Dosen den thierischen Organismus schon heftig lädirt, so erwies es sich als zweckmässig, statt der reinen Base selbst ein Salz derselben zu benutzen. Wir wählten das am leichtesten darstellbare, das salzsaure Piperidin. Wenn man bedenkt, welch' geringe Mengen schon genügen, um eine exquisite Wirkung zu erzielen, so wird man wohl kaum auf die Spur von Salzsäure, die in dieser Menge von etwa ein Decigramm enthalten ist, die Wirkung des Salzes zurückführen wollen. Die Salzsäure hat nur den Zweck, die heftig ätzenden Eigenschaften der Base abzuschwächen, ohne ihre sonstigen physiologischen Eigenschaften im Entferntesten zu beeinträchtigen. Dass Fliess mit dem salzsauren Piperidin eine andere, der gewöhnlichen Piperidinwirkung gerade entgegengesetzte Wirkung bei Fröschen gesehen haben soll, beruht wohl auf einem redaktionellen Irrthume, da es undenkbar ist, dass das Salz eines Alkaloides, dessen Säureconstituens in diesem Falle vollständig ausser Beachtung gelassen werden darf, andere physiologische Erscheinungen hervorrufen könne, als die Muttersubstanz selbst.

[1]) W. Fliess: Das Piperidin als Anaestheticum und die Beziehung desselben zu seinem Homologon Coniin. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1883.

Die physiologische Wirkung des Piperidins studiren wir am zweckmässigsten an der Hand unserer Versuche:

Versuch 1.

Einem grossen Mainfrosche (Rana esculenta), 90 gramm schwer, wurde eine halbe Spritze einer mehrprozentigen Lösung von salzsaurem Piperidin in den grossen Lymphsack unter die Rückenhaut eingespritzt und sein Verhalten genau beobachtet.

Nach 10 Minuten etwa wird er ruhig, bleibt regungslos in seiner normalen Stellung auf einem Flecke sitzen, bewegt sich spontan nicht mehr.

Nach weiteren 10 Minuten bleibt er auf dem Rücken liegen; das gestreckte Bein wird nur schwer und zitternd angezogen. Er macht keine Anstalten mehr, davonzuhüpfen, selbst wenn dazu gereizt. Er reagirt in keiner Weise mehr auf die gewöhnlichen Reize, nicht auf starkes Kneifen, nicht auf Essigsäurereiz. Diese Anästhesie nimmt stetig ab, bis er vollständig reaktionslos daliegt. Gleichzeitig erweist sich die Respiration und die Herzfrequenz auf etwa $^2/_3$ des normalen herabgesetzt.

Eine genauere Prüfung der Reflexerregbarkeit erwies sich als nothwendig und es wurden deshalb zwei Frösche zu Reflexfröschen hergerichtet nach folgender Methode: Um bei Fröschen Reflexbewegungen zu erhalten, ist es erforderlich, denselben entweder das Grosshirn zu exstirpiren, oder, was viel zweckmässiger ist, das Rückenmark vom Hirn durch einen Schnitt unterhalb der medulla oblongata zu trennen. Letztere Methode befolgten wir. Man durchschneidet einem Frosche, ohne ihn aufzuspannen, einfach, indem man ihn in der linken Hand fest in einem Tuche fasst, die Haut in der Mittellinie des Kopfes und trägt die Knochenlamelle, welche das Gehirn bedeckt, mit einer kleinen, starken Scheere ab. Ist die Haut nicht zu weit nach hinten gespalten, so verletzt man keine Muskeln und verursacht keine Blutung. Man sieht alsdann sämmtliche Hirntheile des Frosches vor sich liegen und kann Theile davon nach Belieben ausschalten.

In unserem Falle wurden unterhalb der medulla oblongata das Hirn vom Rückenmark getrennt, die Hauträuder einander genähert und die Wunde geschlossen. Eine Naht ist nicht nöthig. Mit der Erzeugung reflektorischer Erregungen darf man nicht unmittelbar nach der vorausgegangenen Marktrennung beginnen. In den ersten Augenblicken nach der Operation sind nämlich viele Bedingungen für das sehr unregelmässige Auftreten von Reflexbewegungen gegeben. Doch genügt beim Frosche meist eine Stunde nach der Markdurchtrennung, um die Erscheinungen dann wieder mit grosser Regelmässigkeit auftreten zu sehen.

Versuch 2.

Zwei auf die vorher beschriebene Weise hergerichtete Reflexfrösche a und b werden an einem Stativ aufgehangen, indem man ihnen durch den Unterkiefer einen feinen hackenförmig gebogenen Draht zieht, und die Zeit mit dem Metronom genau gemessen, nach welcher bei beiden ein Anziehen der in schwache Essigsäurelösung getauchten Pfoten erfolgte. Die Zuckung trat bei beiden nach 3 Sekunden ein. Alsdann wurde dem Frosche a eine halbe Spritze salzsauren Piperidins injicirt. Weitere Messungen ergaben:

ZEIT	Sekundenzahl, nach der Zuckung erfolgte, bei Frosch a	Frosch b
9 Uhr 40 Minuten	3	3
Injection bei a		
9 Uhr 50 Minuten	4	3
10 —	10	3
10 15	15	3
10 25	30	4
10 45	∞	3

Wir constatirten also eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bis zu völligem Aufhören derselben und es entstehen die weiteren Fragen:

1. Ist es eine periphere oder ist es centrale Lähmung?

2. Ist es eine sensible oder motorische oder gemischte Lähmung?

Was die erste Frage betrifft, so vermag uns folgender Versuch geeigneten Aufschluss wohl zu geben:

Versuch 3.

Einem grossen Frosche wird nach Abschluss einer Extremität von der Blutzufuhr und vorherigem Bloslegen des nervus ischiadicus eine Spritze salzsauren Piperidins unter die Rückenhaut injicirt. Die schon erwähnten Erscheinungen treten auch hier nach kurzer Zeit auf, nämlich lähmungsartiger Zustand, Abnehmen von Respiration und Herzfrequenz, aber die Reflexerregbarkeit war eine verschiedene in den beiden Extremitäten. Während nämlich in dem nicht unterbundenen Gliede die Reflexerregbarkeit vollständig schwand, blieb sie in der von der Blutcirculation ausgeschlossenen Extremität fast intakt und auf Kneifen dieser Pfote erfolgten regelrechte Reflexe.

Es kann also nach diesem Versuche die Lähmung nicht central sitzen, da das Gift zu den Centren Zugang hatte und dann die Reizung der ischiadici beider Beine den gleichen Effect haben d. h. in beiden die Reflexerregbarkeit schwinden müsste. Aber zu dem einen Ischiadicus hatte das Gift nach der Unterbindung der Gefässe keinen Zutritt mehr und da dieser Nerv intakt blieb, der des andern Beines aber, zu dem das Piperidin gelangen konnte, nicht, so ist der Schluss gerechtfertigt, dass das Piperidin beim Kaltblüter die peripherischen Endigungen der Nerven lähme.

Die weitere Frage, welche Nerven, ob die motorischen oder die sensiblen Nerven gelähmt werden, müssen wir auf Grund genauer Untersuchungen dahin beantworten, dass bei schwachen Dosen nur die peripheren Endigungen der sensiblen Nerven gelähmt werden, bei starken aber auch die motorischen eine Einbusse ihrer Funktion erleiden. Der lähmungsartige Zustand, der neben der Anästhesie bei kleinen Dosen von Piperidin beobachtet wird, beruht nicht auf Lähmung der motorischen

Nerven oder Muskeln; denn einmal macht ein solch' vergifteter Frosch doch hie und da noch geordnete Bewegungen, und dann ergaben Reizungsversuche an Nerven und Muskeln mit dem elektrischen Strom, dass die elektrische Erregbarkeit derselben intakt ist, der Muskel allein und vom Nerven aus gereizt sich kräftig zusammenzieht. Die auffallende, bis an Lähmung grenzende Ruhe des Frosches ist wohl auf eine allgemeine Depression des Sensoriums, auf einen Zustand von Benommenheit zurückzuführen, der meist nach mehreren Stunden wieder verschwindet. Anders verhält es sich bei der Application grösserer Dosen von salzsaurem Piperidin; hier ist die Lähmung viel ausgesprochener und eine Prüfung der elektrischen Erregbarkeit der Nerven ergibt, wenn auch keine Aufhebung, so doch eine Abnahme derselben. In diesem Zustande erholen sich auch höchst selten mehr die Frösche, sie gehen vielmehr nach kürzerer oder längerer Zeit zu Grunde. Auch die quergestreifte Muskulatur wird, wie es scheint, vom Piperidin angegriffen, indem das Herz eine deutliche Verlangsamung seiner Frequenz, von etwa 45 Schlägen auf 30 in der Minute, erfährt. Wird bei grösseren Dosen die Lähmung allgemeiner, so wird auch die Herzaktion noch langsamer.

Wir entnehmen als Endergebniss unserer Versuche bezüglich der Wirkung des Piperidins auf Kaltblüter: In kleinen Gaben Lähmung der peripheren Endigungen der sensiblen Nerven und allgemeine Depression. Das Thier erholt sich wieder.

In grossen Dosen ist die Lähmung keine rein sensible, sondern auch eine motorische, denn die Erregbarkeit der Nerven nimmt ab; ferner Einwirkung auf die quergestreifte Muskulatur des Herzens, das eine deutliche Verlangsamung seiner Schlagfolge erleidet. Der Frosch stirbt.

Dieselben Erscheinungen, nur viel rascher verlaufend und schon bei ganz kleinen Dosen eintretend, beobachteten wir auch an weissen Mäusen, die unter den Zeichen heftiger Dyspnoe und dadurch bedingten Zuckungen sehr bald zu Grunde gehen.

An Kaninchen und Hunden ist es uns bis jetzt noch nicht gelungen, diese Erscheinungen hervorzurufen, wohl nur wegen zu geringer Mengen, die wir eingespritzt haben. Versuche nach dieser Hinsicht sind jedoch im Gange.

Ich verlasse damit das Piperidin, um mich zu dem zweiten Componenten des Piperins, zu der Piperinsäure, zu wenden, über deren physiologisches Verhalten bis jetzt noch gar keine Versuche vorliegen. Wie beim Piperidin empfahl es sich auch hier, nicht die reine Säure, sondern deren Salze zu benutzen, und war dies in dem Falle um so nothwendiger, als die Piperinsäure selbst in Wasser völlig unlöslich ist. Zuerst wurde die Wirkung des piperinsauren Kali erprobt.

Versuch 4.

Ein grosser Mainfrosch (Rana esculenta) erhält eine Spritze einer fünfprocentigen Lösung von piperinsaurem Kali unter die Rückenhaut injicirt, Nachmittags 2 Uhr 30 Min.

3 Uhr. Der Frosch wird schwerbeweglich; die gestreckten Beine werden nur langsam und zitternd angezogen; gegen schwache Reize ist er empfindungslos; auf starkes Kneifen erfolgen plumpe, schwerfällige Bewegungsversuche.

3 Uhr 30 Min. Die Lähmung ist complet; der Frosch kann sich nicht mehr von der Stelle bewegen, verharrt in jeder Lage. Die Respiration wird stetig langsamer, hört schliesslich ganz auf, auch die Herzfrequenz sinkt. Dabei herrscht als auffälligstes Symptom eine eminent gesteigerte Reflexerregbarkeit; die leiseste Berührung des Frosches selbst oder des Tisches, auf dem er liegt, ein leises Wort, ein harter Tritt in dem betreffenden Zimmer genügt, um heftige, klonische Reflexzuckungen, ein Zittern des ganzen Körpers hervorzurufen. Die Nickhaut ist über die Augen gezogen;

plump, bewegungslos und in hohem Grade deprimirt liegt der Frosch, wenn sich selbst überlassen, da.

4 Uhr. Derselbe Zustand dauert fort; die Reflexzuckungen werden jetzt mehr tonischer Natur, sind vorwiegend Streckkrämpfe und gleichen etwas den Krämpfen bei der Strychninvergiftung.

4 Uhr 30 Min. Der Frosch ist todt.

Auch hier begegnen wir also zunächst wieder einer Lähmung, die aber keine sensible, sondern motorische Lähmung ist; ferner einer ganz bedeutenden Steigerung der Reflexerregbarkeit und einer Herabsetzung der Herzaktion, die in diesem Falle aber noch viel beträchtlicher ist, als bei der Piperidinwirkung.

Untersucht man jede dieser Erscheinungen etwas genauer, so findet man in erster Linie bei der Erforschung des Sitzes der Lähmung, dass diese nicht bedingt sein kann durch Lähmung der peripheren Nerven oder Muskeln, sondern in den Centralorganen durch irgend eine stärkere Läsion, die die Apparate daselbst, welche der Motilität vorstehen, lokalisirt ist. Der dies näher beleuchtende Versuch ist kurz folgender:

Versuch 5.

Bei einem grossen Frosche, der in passender Weise aufgespannt wird, wurde der nervus ischiadicus hoch oben in der Nähe der Abgangsstelle aus dem Rückenmarke frei präparirt, unter demselben ein starker Faden durchgezogen und damit die ganze Extremität fest zugeschnürt. So wurde auf jeden Fall dem blosliegenden Nerven die Blutzufuhr abgeschnitten und das injicirte Gift kann nicht zu demselben gelangen. Alsdann wurde eine entsprechende Dosis von piperinsaurem Kali injicirt und das Verhalten des Thieres genau beobachtet.

Sämmtliche in Versuch 4 geschilderten Erscheinungen treten auf, zuerst die Lähmung. Wäre nun die Piperinsäure ein Gift, das die peripheren Nerven lähme, so dürften in der unteren Extremität keinerlei Lähmungserscheinungen auftreten; dem war aber nicht so, sondern beide Beine waren in gleicher Weise in ihren

Bewegungen gestört, die Lähmung muss also eine centrale sein.

Weiterhin spricht für eine centrale Lähmung der Umstand, dass zu einer Zeit, wo durch die Einwirkung der Piperinsäure bei einem Frosche die Lähmung schon complet war, die Prüfung der elektrischen Erregbarkeit von Nerv und Muskel keine Veränderung zeigte, beide auf den elektrischen Strom prompt reagirten.

Die zweite hervorragende Eigenschaft der Piperinsäure ist nun die, ein sehr heftiges Herzgift zu sein, insoferne als die Herzaktion stark herabgesetzt wird und schliesslich das Herz in der Diastole stille steht.

Hier könnte der Einwurf gemacht werden: Ist die Einwirkung des piperinsauren Kali auf das Herz nicht dem in dem Salze enthaltenen Kali zuzuschreiben, spricht nicht der geschilderte Symptomencomplex für eine Kaliwirkung?

Diesem Einwurfe gebührend zu entgegnen, müssen wir uns ganz kurz vergegenwärtigen, welchen Einfluss die Kalisalze auf den Kaltblüter ausüben; es beruht derselbe in Lähmung der Sensibilität und Motilität, Aufhebung der Reflexerregbarkeit, Herabsetzung der Zahl der Herzcontractionen und schliesslich diastolischem Herzstillstande. Auch in dem Symptomencomplexe, den das piperinsaure Kali bei dem Kaltblüter zur Wahrnehmung bringt, haben wir, wie Versuch 4 uns zeigte, im Anfang Herabsetzung der Sensibilität und Reflexerregbarkeit; Lähmung der Motilität und des Herzens mit schliesslich diastolischem Stillstande; aber hier sind die ersten Erscheinungen nur vorübergehende, um dann alsbald einer Hyperästhesie mit eminent gesteigerter Reflexerregbarkeit zu weichen, die der Kaliwirkung durchaus ferne liegt. Abgesehen hievon ist es aber auch kaum möglich, dass in der von uns eingespritzten Lösung von piperinsaurem Kali von einer Kaliwirkung

die Rede sein kann. Denn nehmen wir als die richtige, jetzt allgemein adoptirte Formel für die Piperinsäure $C_{12}\ H_{10}\ O_4$ an, für das Kalisalz demnach $C_{12}\ H_9\ O_4$ Ka., so ergibt sich für das letztere der Gehalt an Aetzkali zu ungefähr 10,5%.

Unsre Pravaz'sche Spritze fasst 0,8 ccm.; die angewandte Lösung war 5%, die Menge an Kali in einer Spritze also so verschwindend klein, dass an eine exquisite Wirkung desselben kaum zu denken ist.

Um aber ganz sicher zu sein, war es nothwendig, einen Controlversuch anzustellen und zu diesem Zwecke wurde zunächst einem Frosche eine Spritze einer dünnen Aetzkalilösung injicirt, deren Kaligehalt dem des piperinsauren Kali entsprach; keinerlei Erscheinungen wurden beobachtet. Ferner wurde ein zweites Salz der Piperinsäure dargestellt, das von den unangenehmen Nebenwirkungen sicher frei war und in Bezug auf seine Löslichkeit dieselben günstigen Verhältnisse aufwies, wie das Kalisalz, nämlich das piperinsaure Natron. Seine Darstellung aus piperinsaurem Kali ist kurz diese: Zuerst muss aus demselben die Piperinsäure hergestellt werden, indem man 15 Theile des Salzes in der 50fachen Menge Wasser löst und dann Salzsäure zusetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Man erhält so eine fast gallertartige, schwefelgelbe Masse, die filtrirt wird; das Filtrat wird gewaschen, so lange bis die abfliessende Waschflüssigkeit keine Chlorreaktion mehr gibt, d. h. durch Silbernitrat kein Niederschlag entsteht. Auf dem Filtrum bleibt ein feines Pulver zurück, das getrocknet und in wenig Alkohol gelöst, als fein verfilzte Nadeln auskrystallisirt. Da wir jedoch ganz reines piperinsaures Kali zur Darstellung benutzten, so war das Umkrystallisiren aus Alkohol unnütz und die auf dem Filter bleibende Piperinsäure wurde direkt in die entsprechende Menge heisser Natronlauge gegeben, nochmals filtrirt und dann in der Kälte das piperinsaure Natron als unregelmässige, weisse Krystallmasse gewonnen.

Mit diesem Körper wiederholten wir alsdann nochmals sämmtliche Versuche, die wir auch mit dem piperinsauren Kali anstellten, und gelangten dabei zu den nämlichen Resultaten.

Eine sorgfältige Beobachtung der Herzthätigkeit wurde uns durch folgendes Experiment ermöglicht, das sehr leicht und einfach auszuführen ist.

Versuch 6.

Ein grosser Frosch wird auf den Rücken gespannt und in der Längsaxe des Körpers zwischen den vorderen Extremitäten ein etwa 1 cm grosser Hautschnitt etwas nach rechts angelegt, um die in der Mitte verlaufende Vene zu vermeiden; man durchtrennt sodann die Muskelwandung mittelst einer Scheere, indem man das Sternum emporhebt und schneidet ein Fenster aus diesem heraus, wobei man sorgfältig die auf dem Wege liegenden Gefässe vermeidet.

Nach dieser Methode wurde zwei Fröschen a und b das Herz blosgelegt und die Herzfrequenz in der Minute gezählt; es ergaben sich bei beiden 42 Herzaktionen in der Minute.

Um 4 Uhr wurde alsdann dem Frosche a eine genügende Menge piperinsaures Natron injicirt und die Zahl seiner Herzaktionen mit denen des Controlfrosches b verglichen. Es ergab sich:

ZEIT	Herzcontractionen in der Minute	
	Frosch a	Frosch b
4 Uhr — Minuten	42	42
Injection in a		
4 Uhr 15 Minuten	30	42
4 „ 30	15	42
4 „ 45	12	40
5 „ —	8	40
6 „ —	—	40

also eine bedeutende Verlangsamung der Herzcontractionen, die schliesslich ganz aufhörten, wobei das Herz in der Diastole stehen blieb.

Dass daran nicht das Blosliegen des Herzens Schuld war, bewies uns der gesunde Controlfrosch, der mehrere Stunden noch fast gar keine Abnahme der Herzfrequenz aufwies. Nächst der Verlangsamung der Herzcontractionen zeigte eine sorgfältige Beobachtung auch noch, dass der grösste Theil der Aktion der Diastole zukommt und die Systole sehr kurz ist; meist verharrt das Herz während der Pause in einer Mittelstellung zwischen Systole und Diastole, dann wird die Diastole zuerst vollendet und jetzt folgt eine kurze Systole. Ueber diesen Punkt liegen jedoch genaue Versuche noch nicht vor und wird es nothwendig sein,

besonders die graphische Methode noch zu diesen Untersuchungen in Anwendung zu ziehen.

So viel steht fest, dass die Piperinsäure ein nicht unbedeutendes Herzgift ist und im Sinne eines die Herzcontractionen stark verlangsamenden Körpers wirkt.

Wir schreiten jetzt zu der genaueren Untersuchung des dritten wesentlichsten Symptomes, das die Piperinsäure beim Kaltblüter hervorruft, nämlich zu der gesteigerten Reflexerregbarkeit. Die Prüfung derselben wurde zuerst bei ganzen Fröschen vorgenommen. Es ergab sich hiebei, dass schon bei verhältnissmässig kleinen Dosen von Piperinsäure dieselbe eintrat, dann aber nach Verlauf von ca. 24 Stunden wieder schwand, nachdem ebenso die Motilitätsstörungen, die ohnedies bei kleinen Mengen nicht sehr beträchtlich sind, zurückgegangen waren. Der Frosch erholte sich darauf fast vollständig. Bei grösseren Gaben dagegen trat eine solche Erholung nicht ein, sondern unter den Zeichen completer Lähmung und exquisit, bis zu Strychninkrämpfen ähnlicher gesteigerter Reflexerregbarkeit ging das Thier nach kürzerer oder längerer Zeit zu Grunde.

Die Frage, auf welche Abtheilungen des Reflexapparates die Piperinsäure so excitirend wirke, bedurfte einer besonderen Zergliederung.

Dass die motorischen Nerven mit der Steigerung der Reflexe nichts zu thun haben können, wurde bereits oben gezeigt, indem diese in Bezug auf ihre Erregbarkeit völlig intakt blieben.

Um zu sehen, ob die sensiblen Nervenstämme etwas mit der Sache zu thun haben, wurde der Zufluss des vergifteten Blutes zu einer Extremität von Neuem gehemmt und dann die Reflexerregbarkeit mit der analogen nicht vergifteten verglichen. Kein Unterschied; es trat in gleicher Weise in beiden mit einander verglichenen Gliedern gesteigerte Sensibilität ein. Also auch die sensiblen Nerven waren bei der Erhöhung der Reflexerregbarkeit nicht betheiligt. Der Grund liegt also in einer Einwirkung auf die Centralorgane.

Es wurde, nachdem dies festgestellt war, eine Reihe von Versuchen an decapirten Fröschen angestellt, d. h. an Frösch n, deren Rückenmark in der oben ge-

schilderten Weise durch einen scharfen Schnitt unterhalb der medulla oblongata vom Gehirn getrennt war. Nachdem die Frösche sich einigermassen erholt hatten, wurde ihnen eine entsprechende Menge von piperinsaurem Natron eingespritzt. Es zeigte sich, dass die allgemeine Lähmung wohl eintrat, aber die gesteigerte Reflexerregbarkeit in keinem Falle erfolgte; weder bei kleinen noch bei grossen Dosen von unserem Gifte gelang es, dies Phänomen wieder hervorzurufen; so oft auch der Versuch an decapirten Thieren angestellt wurde, niemals trat die Steigerung der Reflexe auf.

Was folgern wir aus diesen höchst merkwürdigen Erscheinungen? Da, wie wir wissen, beim Frosche das hauptsächlichste Reflexhemmungscentrum sich in den Lobi optici befindet und durch Piperinsäure bei dem seiner Lobi beraubten Frosche die Steigerung der Reflexe nicht eintritt, so sind wir zu der Annahme berechtigt, dass die Piperinsäure beim intakten Frosche das besagte Centrum lähme, wodurch die Steigerung der Reflexe resultirt.

Wir wissen aber auch, dass noch in andern Stellen des Rückenmarks und des verlängerten Marks, überhaupt des ganzen cerebralen Nervensystems Stellen sich befinden, von denen aus die direkten Erfolge von Reizen oder automatischer Thätigkeit durch die Störung der Hemmungseinflüsse modificirt werden können, von denen durch Aufhebung ihrer hemmenden Eigenschaften Reflexe gesteigert werden können. Eine Vermehrung der Reflexwirkung lässt sich auch noch dadurch erklären, dass die Widerstände im Rückenmarke verringert oder dass die explosive Kraft der Nervenzellen positiv über den Normalzustand erhöht wird.

Was in unserem Falle der Steigerung der Reflexe durch Piperinsäure beim ganzen Frosche, dem Ausbleiben dieses Phänomens beim decapirten die Ursache sei, darüber ein präcises Urtheil abzugeben, dürfte wohl schwer sein. Die Erscheinungen, wie sie durch die Piperinsäure wahrgenommen werden, sind so eigenthümlich, der Symptomencomplex ein so verwickelter und so sehr abweichend von demjenigen, wie er durch ähnlich wirkende Gifte z. B. Morphin oder Strychnin oder Chloroform hervorgerufen wird, dass es bis jetzt noch

fast unmöglich ist, eine strenge physiologische Deutung der Wirkung unseres Giftes zu geben. Gerade unsere Kenntniss des so complicirten Vorganges der Reflexe ist noch voller Lücken, unser Wissen in diesem Punkte so mangelhaft, dass wir noch viel lernen müssen, ehe wir mit einiger Sicherheit über die Art und Weise, wie Hemmung oder Steigerung der Reflexe zu Stande kommen, sprechen können.

Noch erübrigt es mir, über die Wirkung der Piperinsäure beim Warmblüter Einiges hinzuzufügen. Bei grösseren Thieren, wie bei Kaninchen und Hunden, haben wir dasselbe noch zu wenig angewandt, als dass wir ein deutliches Bild hätten bekommen können. Dagegen haben wir mit kleinen Warmblütern, besonders weissen Mäusen, Versuche angestellt und haben dieselben Erscheinungen gehabt, die wir auch bei Fröschen wahrnahmen. Nur vertragen weisse Mäuse viel kleinere Dosen und gehen wegen der alsbald eintretenden Stockung der Respiration an heftiger Dyspnoe bälder zu Grunde als Frösche, die durch ihre Hautathmung lange Zeit am Leben bleiben können. Doch wird auch bei den Mäusen eine Steigerung der Reflexerregbarkeit und eine starke Lähmung beobachtet.

Unsere Versuche über diesen Gegenstand sind noch nicht abgeschlossen. Noch manche Frage harret ihrer Lösung, manch' dunkles Symptom seiner Deutung; aber der Anfang wenigstens mit der physiologischen Untersuchung einiger Körper, die so interessante und auffallende, jeder Analogie entbehrende Erscheinungen im thierischen Organismus hervorrufen, ist gemacht und wenn diese Arbeit auch nicht Anspruch darauf erheben kann, die Frage nach der physiologischen Wirksamkeit des Piperins und insbesondere seiner beiden Componenten nach allen Seiten hin beleuchtet und gelöst zu haben, so hat sie vielleicht doch dazu beigetragen, das Interesse der Physiologen und Pharmakologen auf diesen Körper zu lenken und sie zu weiteren, genaueren Untersuchungen aufzufordern, wie auch wir nicht ermangeln werden, in den einmal betretenen Bahnen weiterzustreben und zu forschen und Licht über dieses noch dunkle Gebiet zu verbreiten!